Aus dem Anatomischen Institut (Lehrstuhl II)
der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. G. Petry

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Riesenzellen in der Uteruswand des trächtigen Kaninchens

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Karin Vester
aus Dannenberg/Elbe

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Anatomischen Institut (Lehrstuhl II)
der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. G. Petry

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Riesenzellen in der Uteruswand des trächtigen Kaninchens

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Karin Vester
aus Dannenberg/Elbe

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 10.10.1972

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. G. Petry

Correferent: Prof. Dr. H. Amon

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
II.	Material und Methodik	1
III.	Befunde	2
IV.	Diskussion	17
V.	Zusammenfassung	28
VI.	Abbildungen	29
VII.	Literatur	46

EINLEITUNG

In der obplacentaren Uteruswand des Kaninchens wurden ab dem 11. Tag der Gravidität bis zum 3. Tag post partum Riesenzellen beobachtet.
FROBÖSE (1931) berichtet zusammenfassend über die an ihnen lichtmikroskopisch erhobenen Befunde. In der Pseudogravidität und unter dem Einfluß von Ovulationshemmern konnten diese Zellen nicht nachgewiesen werden. Um ihrer Natur und eventuell ihrer Funktion näher zu kommen, war es notwendig, sie elektronenmikroskopisch zu untersuchen.

MATERIAL UND METHODEN

Kaninchen wurden am 19. Tag der Gravidität - nach FROBÖSE (1931) Maximum der Riesenzellentwicklung - bzw. am 21. Tag durch Nackenschlag getötet, die Uteri unmittelbar danach entnommen. Nach Entfernung der Foeten wurden kleine Blöcke der antimesometrialen Uteruswand in 5%igen, phosphatgepufferten Glutaraldehyd überführt. Fixation bei $4^{\circ}C$ 2 - 3 Stunden, Nachfixation in 1%igem OsO_4 3 Stunden, Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe, Einbettung in EPON entsprechend der von LUFT (1961) angegebenen Methode.

Nach Vororientierung durch mit Toluidinblau gefärbte Semidünnschnitte wurden Ultradünnschnitte mit dem Mikrotom mit thermischem Vorschub nach VOGELL sowie dem LKB Ultrotome 4802 A hergestellt.
Kontrastiert wurde 30 Minuten mit 2%igem Uranylacetat in wässriger Lösung, gefolgt von 30 Minuten Bleicitrat (nach REYNOLDS).
Untersuchungen und Aufnahmen wurden mit dem Elektronenmikroskop EM 9 der Firma ZEISS, Oberkochen, ausgeführt.

A) Semidünnschnitte

Von dem in EPON eingebetteten Material wurden zur Vororientierung Semidünnschnitte (ca. 0,5 - 1 µ) hergestellt und mit 0,3%igem Toluidinblau in 2,5%igem Natriumbikarbonat gefärbt.

In der Tunica propria, vorzugsweise subepithelial, wurden Ansammlungen von Riesenzellen festgestellt (Abb. 1). In einer Schleimhautfalte können bis zu 29 Riesenzellen gezählt werden. Vereinzelte Zellen dieser Art kommen auch innerhalb der inneren Muskelschicht vor (siehe Seite 14). Die Form der meisten Riesenzellquerschnitte ist rundlich bis oval. Gegenüberliegende Zelloberflächen können - wahrscheinlich durch gegenseitige Beeinflussung der Form - abgeplattet sein. Durch Ausläufer der Riesenzelle oder Einfaltungen der Zellwand kommen auch bizarre Querschnittsbilder zustande.
Von den auf Semidünnschnitten untersuchten kernhaltigen Zellen waren 57 einkernig, 4 zweikernig und eine dreikernig. Die Kerne nehmen fast immer eine exzentrische Lage ein. In einem Kern können bis zu fünf deutliche Nucleoli gezählt werden. Auf vielen Riesenzellquerschnitten sind wegen der Größe der Zellen die Kerne nicht getroffen.
Im Cytoplasma der Riesenzelle werden stark gefärbte Granula und optisch leere, vakuolenähnliche Bezirke in unterschiedlicher Anzahl und sehr unterschiedlicher Größe beobachtet. In einigen Zellen scheinen diese Strukturen die periphere Lage zu bevorzugen, in anderen sind sie annähernd gleichmäßig über den Zellquerschnitt verteilt. Zellen, deren Cytoplasma

viele optisch leere Bezirke enthält, können einen morphologisch unauffälligen Kern besitzen. Zwischen den einzelnen Riesenzellen finden sich Bindegewebselemente und teilweise Blutgefäße. Das gleiche gilt für die Räume zwischen Riesenzelle und Epithelzellen oder Muskelzellen. Einige innerhalb der inneren Ringmuskelschicht gelegene Riesenzellen scheinen unmittelbar an die Muskulatur zu grenzen.
Eine Vorstellung von der ungewöhnlichen Größe der Riesenzelle vermittelt der Vergleich der Volumina von Riesenzelle und darüberliegender Epithelzelle der Uterusschleimhaut. Für die Überschlagsrechnung (gemessen wurde an Semidünnschnitten) wurde eine elliptoide Gestalt der Riesenzelle angenommen. Es ergaben sich Riesenzellvolumina von ca. 900 000 μ^3 gegenüber einem durchschnittlichen Epithelzellvolumen von ca. 600 μ^3. Das Volumen einer Riesenzelle ist also rund 1500mal größer als das einer Schleimhautepithelzelle. FROBÖSE (1931) errechnete ein maximales Riesenzellvolumen von 675 400 μ^3.

B) Ultradünnschnitte

Im elektronenmikroskopischen Bild der Riesenzelle fallen zwischen den einzelnen Zellen, auch desselben Trächtigkeitsstadiums, Variationen vor allem in der Ausprägung des endoplasmatischen Retikulums, aber auch in der Anzahl und Größe elektronenoptisch fast leer erscheinender und elektronendichter Strukturen auf.
Der zu diesem Zeitpunkt am häufigsten anzutreffende Zelltyp (Abb. 2) besitzt einen rundlichen, ovalen oder gelappten Kern mit einem oder mehreren Nucleoli. Das Cytoplasma ist durch ein rauhes endoplasmatisches Retikulum kompartimentiert und weist elektronenoptisch fast leer erscheinende sowie elektronendichte Struk-

turen, Mitochondrien und oft zahlreiche Golgi-Komplexe auf. Die Zellmembran zeigt ausgeprägte und verschiedenartige Differenzierungen.

Unsere lichtmikroskopischen Untersuchungen ergaben bereits in Übereinstimmung mit FROBÖSE (1931), daß die meisten Riesenzellen am 19. und 21. Tag der Gravidität einkernig sind. FROBÖSE (1931) bezeichnet sie deswegen als wahre Riesenzellen. Zweikernige Riesenzellen unterscheiden sich ultrastrukturell von den einkernigen nicht. Vorherrschend sind rundliche oder ovale Kernquerschnitte mit einem Maximaldurchmesser von ca. 43 µ. Viele Kerne sind gelappt. Bläschen- und schlauchförmige Cytoplasmainvaginationen können einen Maximaldurchmesser von ca. 11 µ erreichen. In einer elektronenoptisch wenig dichten Kernmatrix erscheint das Chromatin in lockerer Anordnung und unterschiedlicher Granulation. Innerhalb eines Kerns können gröber granulierte Flächen und Granulazusammenballungen mit homogen-feingranulierten Flächen abwechseln (Abb. 3). Nirgendwo, auch nicht an der Kernperipherie, findet man einen Anhalt für degenerative Vorgänge im Kern in Form gröberer Zusammenballungen oder Verklumpungen von Chromatin. In vielen Kernen trifft man einen oder mehrere (bis maximal sechs) Nucleolusquerschnitte von charakteristischer Struktur: fein granulierte hellere rundliche Bezirke, eingehüllt von einem Netzwerk gröber granulierter Stränge, die wahrscheinlich den Nucleonemata entsprechen (FAWCETT, 1969) (Abb. 3). Der maximale Längsdurchmesser eines länglichen Nucleolus betrug ca. 13,9 µ, der maximale Durchmesser eines rundlichen Nucleolus 5,5 µ. Da sich die Zahl der elektronenmikroskopisch dargestellten Nucleoli mit der lichtmikroskopisch beobachteten deckt, ist nicht anzunehmen, daß durch die Schnittführung ihre Zahl erhöht wurde. Der Kern wird

von einer Doppelmembran begrenzt. Die ca. 200 - 400 Å weite perinucleäre Cisterne scheint nur auf wenigen Aufnahmen mit den Kanälen des endoplasmatischen Retikulums zu kommunizieren. Kernporen sind ausgebildet.

Das Cytoplasma der am 19. und 21. Tag der Gravidität häufigsten Riesenzelle wird durch ein rauhes endoplasmatisches Retikulum in zwei Funktionsbereiche, die cytoplasmatische Matrix und das Kanalsystem des endoplasmatischen Retikulums geteilt.
In den Randzonen einiger Riesenzellen und deren Ausläufern ist kein endoplasmatisches Retikulum nachweisbar.
Mehrmals hat es den Anschein, als seien die Kanäle des endoplasmatischen Retikulums durch Filamentbündel auseinander gedrängt (Abb. 4, Abb. 9). Auf diese Filamente wird unten noch eingegangen.
Das Kanalsystem ist vor allem in Form unregelmäßig weiter Cisternen ausgebildet. Bei den vorliegenden Präparaten variiert die Cisternenweite von ca. 0,04 - 0,2 µ. Die Kanäle sind verzweigt und können miteinander anastomosieren. In den Cisternen kommt ein amorphes oder homogen-feinkörniges Material zur Darstellung, das besonders auf den Schnitten vom 21. Tag der Gravidität etwas dichter erscheint als die umgebende cytoplasmatische Matrix (Abb. 4, Abb. 6). An einigen Stellen findet man einen lückenhaften Ribosomenbesatz der Membranen, die ribosomenfreien Strecken betragen durchschnittlich 1 µ.
In einem Fall (Abb. 4) war ein Bereich der Zellperipherie fast vollständig von dicht an dicht gepackten Cisternen eines endoplasmatischen Retikulums ausgefüllt. Die Cisternen enthalten flockiges Material, sie sind nur spärlich mit Ribosomen besetzt. Die Weite der Cisternen im äußersten Randgebiet der Zelle erreicht hier Werte von ca. 1,5 µ. Man sieht ferner

in der sonst stark reduzierten Matrix ein Filamentbündel mit angedeuteter Periodizität und freie Ribosomen.
Eine Kommunikation des endoplasmatischen Retikulums mit der perinucleären Cisterne war nicht sicher darstellbar. Wegen der teilweise sehr unübersichtlichen Oberflächenformationen der Riesenzelle gelang es nicht, die Mündung der Kanälchen des endoplasmatischen Retikulums in den Extrazellulärraum nachzuweisen. Für ein glattes endoplasmatisches Retikulum findet sich in der Riesenzelle morphologisch kein Anhalt.

Ribosomen kommen gebunden an die Membranen des endoplasmatischen Retikulums und als freie Ribosomen vor. Freie Ribosomen sind in den Kernbuchten und in den Riesenzellen innerhalb der inneren Muskelschicht besonders deutlich.

Vorkommen und Verteilung von Strukturelementen der Riesenzelle sind von Zelle zu Zelle außerordentlich variabel. Strukturen, die in einer Zelle zahlreich dargestellt werden können, muß man in anderen Zellen mühsam, manchmal auch vergeblich suchen. Auf vielen Schnitten scheinen elektronenoptisch leere Bezirke, elektronendichte Partikel, Filamente und Mitochondrien die periphere Lage zu bevorzugen, eine Beobachtung, die FALCK LARSEN (1963) für elektronendichte cytoplasmatische Einschlüsse in der Riesenzelle mitteilt. Eine gesetzmäßig periphere Lage kommt jedoch bei keiner dieser Strukturen vor.

Die im Cytoplasma der Riesenzelle am 19. und 21. Tag der Gravidität in unterschiedlicher Größe, Anzahl und Lokalisation auffallenden elektronenoptisch annähernd leeren bzw. wenig dichten Bezirke können ih-

rer Ultrastruktur nach weiter unterteilt werden.

1. Membranbegrenzte elektronenoptisch leere Bezirke
   Abb. 2, Abb. 5, Abb. 7 a - b,
   Sie sind meistens von einer kontinuierlichen Membran begrenzt und erscheinen bis auf vereinzelte ringförmige, myelinartige oder flockige Innenstrukturen elektronenoptisch leer. Ihr Durchmesser kann 0,3 - 25,5 µ betragen, wobei der letztere Wert an einer Zelle vom 21. Tag der Graviditität gemessen wurde. Die vorliegende Abb. 5 zeigt, daß trotz beträchtlicher Anzahl und Größe dieser Strukturen die Zelle ihre Ordnung durch das endoplasmatische Retikulum nicht aufzugeben braucht.

2. Membranlose, kreisrunde, ganz schwach osmiophile Körper (Abb. 6, Abb. 7 c)
   Die membranlosen, ganz schwach osmiophilen Körper haben einen Durchmesser von ca. 1 - 1,8 µ. Sie tragen mitunter polkappenähnliche Häufchen von Granula, die etwa die Größenordnung von Ribosomen besitzen, aber anscheinend etwas osmiophiler sind. Diese Strukturen sind häufig in der Nähe von Golgi-Komplexen zu finden.

3. Membranlose, rundliche Gebilde mit zart netzartiger Innenstruktur (Abb. 2, Abb. 5, Abb. 7 d)
   Bei diesen Strukturen wurden Durchmesser von ca. 1 - 2,5 µ, in Extremfällen bis zu 5,3 µ gefunden. Diesen netzartigen Bezirken können elektronenoptisch dichte Partikel mit homogenem Inhalt kappenartig aufsitzen, auch elektronendichte Granula können angelagert sein.

4. Elektronenoptisch leere sichel- oder lanzettförmige Spalträume (Abb. 7 e)
   Diese Spalten, die in vielen Riesenzellen nach-

weisbar sind, können bis zu 5 µ lang und bis zu 0,9 µ breit werden. An ihrem Rand sind mitunter lamelläre Verdichtungen, aber keine durchgehenden Membranen sichtbar. Selten kommunizieren die Spalten mit anderen elektronenoptisch leeren oder wenig dichten Strukturen.

Ein einziger Zellquerschnitt muß durchaus nicht alle Arten der hier beschriebenen elektronenoptisch annähernd leeren oder wenig dichten Strukturen besitzen. Das alleinige Vorkommen von Spalten oder schwach osmiophilen Rundkörpern wurde jedoch nirgends beobachtet.

Auch bei den elektronendichten cytoplasmatischen Einschlüssen, die in allen Riesenzellen in unterschiedlicher Anzahl, Größe und Verteilung zu finden sind, können nach morphologischen Kriterien Untergruppen beschrieben werden.

1. Einfachmembranbegrenzte, grobgranulierte elektronendichte Körper (Abb. 8 a)
   Die Körper mit grobgranulärer Innenstruktur haben einen durchschnittlichen Durchmesser von 0,2 - 1,7 µ. Die Form ist meist rundlich, kann aber auch länglich oder unregelmäßig mit polyzyklischer Begrenzung sein. Innerhalb eines Körpers kann die Dichte der Granulation wechseln. Einige dieser Körper enthalten Membranfragmente, die an Mitochondrienreste erinnern.

2. Einfachmembranbegrenzte, elektronendichte Körper mit einheitlicher, ganz feiner Granulation (Abb. 6, Abb. 8 b - d)
   Diese Strukturen haben einen Durchmesser von ca. 0,4 - 1,3 µ, maximal ca. 2 µ. Sie zeigen besonders bizarre Formen. Mit gewundenen Ausläufern scheinen

sie angrenzende Cytoplasmabezirke "einzuwickeln" (Abb. 8 d) oder helle Innenräume flockigen Inhalts zu umschließen (Abb. 8 b).
Möglicherweise stellen die beiden nachstehend beschriebenen Strukturen solche "umwickelten" Cytoplasmabezirke dar:
Auf Abb. 8 e schließen zwei - abgesehen von ihrem Durchmesser - morphologisch identische, mehrschichtige Ringe eine Matrix ein, die in ihrer Dichte etwa dem umgebenden Cytoplasma entspricht. In dieser Matrix finden sich Granula, ferner zwei Rundkörper unterschiedlicher Dichte und Membranfragmente.
Die Abb. 8 f stammt aus einem Riesenzellquerschnitt, der keine Ordnung durch das endoplasmatische Retikulum aufweist. Hier umschließen zwei elektronenoptisch dichte Ringe eine ebenfalls dem Cytoplasma ähnliche Matrix. Bemerkenswert ist der keulenförmige Innenkörper, in dessen verjüngtem Ende eine kristalline Struktur nachweisbar ist.

3. Einfach- oder doppelmembranbegrenzte Strukturen mit flockigem Inhalt (Abb. 2, Abb. 8 g - i, Abb. 9)
Etwas weniger elektronendicht als die bisher beschriebenen elektronendichten Partikel sind einfach-, streckenweise doppelmembranbegrenzte Körper mit flockigem Inhalt. Der durchschnittliche Durchmesser beträgt 1 µ. In der flockigen Matrix findet man kleine Vesikel, Membranfragmente oder exzentrisch gelegene optisch sehr dichte Rundkörper mit Membranbegrenzung. In Oberflächeneinbuchtungen dieser Körper sieht man gelegentlich Vesikel oder Lamellenkörper, man könnte eine Inkorporation oder Freisetzung dieser Elemente in Betracht ziehen. Abb. 8 i zeigt einen Körper mit flockigem

Inhalt eng umschlossen von den Cisternen eines Golgi-Systems.

Golgi-Komplexe sind in den meisten Riesenzellen zahlreich vorhanden. Es konnten bis 50 Golgi-Felder im Ausschnitt einer einzigen Riesenzelle gezählt werden. Die unterschiedlich langen und stellenweise erweiterten Golgi-Cisternen können ein wenig dichtes, flockiges Material beinhalten oder mit feingranulärem, relativ dichtem Material angefüllt sein. In den Golgi-Feldern und deren naher Umgebung sieht man zahlreiche Vesikel und optisch dichte Rundkörper, zum Teil mit noch dichterem Innenkörper. In der Nachbarschaft der Golgi-Felder sind außerdem häufig Mitochondrien und schwach osmiophile Rundkörper ohne Membran zu finden. Eine gesetzmäßige Lage in der Zelle läßt sich auch für die Golgi-Komplexe nicht angeben. Anscheinend etwas öfter kernnahe gelegen als die übrigen Strukturen, kann man sie durchaus auch in Randgebieten der Riesenzelle nachweisen. FALCK LARSEN (1963) berichtet ebenfalls von vielen Golgi-Kanälen und -Vesikeln in der Riesenzelle.

Über die in einer Riesenzelle zu erwartende Zahl und Verteilung der Mitochondrien ist nach dieser Studie vom 19. und 21. Tag der Gravidität keine Voraussage möglich. Auf einigen Zellquerschnitten muß man nach Mitochondrien suchen, auf anderen sind sie vor allem in der Peripherie zahlreich. Jedoch kommen sie auch in Kernnähe und in der Nachbarschaft von Golgi-Komplexen vor. Die Mitochondrien entsprechen dem Crista-Typ. Es wurde ein maximaler Längsdurchmesser von 2,5 μ gefunden. Die Mitochondrien können hakenförmig gekrümmt, fadenförmig, birnenförmig oder keulenförmig aufgetrieben sein. In diesen Auftreibungen ist die Mitochondrienmatrix aufge-

hellt, es fanden sich dort einige Male Lamellenkörper. In den Riesenzellen der inneren Muskelschicht finden sich nur selten intakte Mitochondrien. Hier tragen viele Mitochondrien an ihren Ende vakuolenartige Auftreibungen, in die Crista-Reste wie Stümpfe hineinragen. Möglicherweise handelt es sich bei dieser Erscheinung um Fixationsartefakte. Vielleicht kann man einen Teil der elektronenoptisch leeren Bezirke zumindest der Riesenzelle in der inneren Muskelschicht auf Mitochondrien zurückführen.

Die cytoplasmatische Matrix vieler Riesenzellen enthält einzelne Filamentbündel unterschiedlicher Länge und Dicke (Abb. 2, Abb. 4, Abb. 5, Abb. 9). Die Dicke der Einzelfilamente bewegt sich in der Größenordnung von 70 - 100 Å. Eine periodische Substruktur der Filamente ist angedeutet. In den Randgebieten der Zelle sind die Filamente besonders deutlich. Sie verlaufen dort parallel zur Zelloberfläche (Abb. 2) und strahlen in Zellausläufer ein. Auch in Längsrichtung der Mikrovilli sind filamentöse Strukturen sichtbar. In der Zellperipherie verlaufen die Filamente senkrecht oder spitzwinklig auf umschriebene Verdichtungen zu, aber auch zu diesen Verdichtungen paralleler Verlauf wurde beobachtet. Bei vielen der umschriebenen Verdichtungen ist Desmosomenstruktur nachweisbar. Selten konnten wie auf Abb. 5 Verdichtungen auch bei einem offenbar im Zellinern verlaufenden Filamentbündel nachgewiesen werden. Es hat den Anschein, als seien diese Verdichtungen etwas schärfer umschrieben als jene in den Myofibrillenbündeln der Uterusmuskulatur. Dieser Befund ist deswegen interessant, weil DAVIES und HALMI (1953) einen Übergang von Myofibrillen der Uterusmuskulatur in die Riesenzelle diskutieren. Auf Seite 25 wird auf diese Theorie eingegangen.

Die Oberflächen der Riesenzellen sind besonders variabel. Das hat seinen Grund in der verschiedenen Entwicklung von Fortsätzen, Vertiefungen oder nur einfachem Mikrovillibesatz. Einige Riesenzellen entsenden in den umgebenden Bindegewebsraum zunächst großflächige Ausläufer mit amorpher oder filamentöser Grundstruktur, die auch elektronenoptisch dichte und leere Strukturen und Mitochondrien enthalten können (Abb. 10). Mikrovilli finden sich sowohl an diesen Zellfortsätzen als auch bei glatter Zelloberfläche als ein Saum unterschiedlicher Breite (siehe Abb.2, Abb. 10). Nicht ganz so häufig wie Mikrovilli und großflächige Zellausläufer wird ein System anastomosierender Kanälchen im Randgebiet der Zelle beobachtet.

Die Mikrovilli (Abb. 11) sind lang und gewunden und so zahlreich, daß ihr Zusammenhang mit der Zelloberfläche nur selten auszumachen ist. In der Längsrichtung der Mikrovilli - einige konnten wir in der Schnittebene bis auf eine Länge von 3,3 µ verfolgen - verlaufen Filamente. Auf Querschnitten nicht erweiterter Mikrovilli, deren Durchmesser ca. 0,09 µ beträgt, sind diese Filamente zylindermantelartig um den inneren Rand angeordnet, diese Mikrovilli ähneln echten Cilien mit der üblichen 9 + 2 Struktur (Abb. 12). Die Mikrovilli sind unterschiedlich weit. In keulenförmigen Erweiterungen können optisch dichte Rundkörper oder Vesikel liegen. Verzweigte Mikrovilli kommen vor.
In den Randgebieten der Riesenzelle werden häufig Kanälchensysteme ausgebildet, die wahrscheinlich durch Einfaltungen der Zellmembran entstehen, wie es auch FALCK LARSEN (1963) annimmt. Die labyrinthähnlichen Systeme münden in den Extrazellulärraum. Sie sind durchschnittlich 200 - 250 Å weit, können

sich aber noch im Bereich der Zelloberfläche zu größeren Räumen mit flockigem Inhalt erweitern. Eine Kommunikation dieser Kanälchenlumina mit den Cisternen des endoplasmatischen Retikulums war nicht nachweisbar.
Ein besonderes Phänomen dürften die in Abb. 13 dargestellten Verdichtungen der Kanälchenlumina sein. Nach dem morphologischen Bild handelt es sich um echte Maculae adhaerentes, die üblicherweise nur zwischen zwei benachbarten Zellen vorkommen. Eine bevorzugte Stellung der Zellhaften zur Zelloberfläche ergibt sich aus dem gewundenen Verlauf der Kanälchen nicht. Auch zwischen Fortsätzen der Riesenzelle sind Desmosomen ausgebildet. Es ist nach dem vorliegenden Material nicht wahrscheinlich, daß die Kontakte zwischen Fortsätzen benachbarter Riesenzellen ausgebildet sind.
Einbuchtungen der cytoplasmatischen Membran und oberflächennahe Vesikel weisen auf einen Flüssigkeitsaustausch mit dem Extrazellulärraum in Form der Mikropinocytose hin.

Bei Ausbildung der eben beschriebenen Oberflächenformationen ist es möglich, zwischen Riesenzelle und Umgebung eine deutliche Grenze zu ziehen. Oft sind jedoch die Oberflächen der Riesenzelle so unübersichtlich gestaltet, daß die Strukturen morphologisch nicht zugeordnet werden können.

Beziehung der Riesenzelle zur Umgebung

Die Riesenzelle hat keinen unmittelbaren Kontakt zu irgendwelchen anderen Zellen. Es befindet sich zwischen ihrer meist durch Mikrovilli stark vergrößerten Oberfläche und der Nachbarzelle immer Interzellulärraum.

Flockig-amorphe Substanz, Bindegewebsfasern und auch Bindegewebszellen (vor allem Fibrocyten mit ihren ganz dünn ausgezogenen Fortsätzen) füllen den Spalt zwischen benachbarten Riesenzellen, zwischen Riesenzelle und Deciduazellen sowie Riesenzelle und Epithelzellen aus (Abb. 14). Das über den Riesenzellen liegende Epithel ist morphologisch unauffällig. Zu einer direkten Beziehung zwischen Riesenzelle und Blutgefäß ohne Vermittlung des Bindegewebes kommt es nach unseren Beobachtungen in Übereinstimmung mit FALCK LARSEN (1963) nicht. Zwar kann - ein seltenes Ereignis - eine Riesenzelle mit ihren Fortsätzen ein kleines Gefäß mit dicht gepackten Erythrocyten fast völlig umschließen, aber zwischen der Basalmembran des Gefäßes und der Riesenzelloberfläche ist wenigstens eine schmale Schicht flockiger Grundsubstanz nachweisbar, meistens sind auch Bindegewebsfasern und Bindegewebszellen zu finden.
Eine bevorzugte Ausbildung der Oberflächenformationen der Riesenzelle in bezug auf das Nachbargewebe, z.B. eine polare Differenzierung, wurde nicht festgestellt.

Riesenzellen in der inneren Ringmuskelschicht

An der obplacentaren Riesenzelle in der inneren Ringmuskelschicht (Abb. 15) wurden - im Gegensatz zu FALCK LARSEN (1963) - gegenüber der subepithelial gelegenen einige strukturelle Abweichungen festgestellt. Die in der Muskelschicht liegende Riesenzelle ist ebenfalls durch ein rauhes endoplasmatisches Retikulum kompartimentiert. Die Cisternen, deren durchschnittliche Weite ca. 0,05 - 0,1 µ beträgt, scheinen jedoch nicht ganz so dicht gepackt zu sein wie bei den subepithelialen Riesenzellen. Die zahlreichen elektronenoptisch dichten Granula stellen wahr-

scheinlich freie Ribosomen dar, einige der größeren Granula Glykogenschollen. Ganz schwach osmiophile Rundkörper ohne Membran (Durchmesser ca. 0,7 - 1,8 µ) sind relativ zahlreich. Auch membranbegrenzte elektronenoptisch leere Strukturen kommen in der Riesenzelle der inneren Muskelschicht vor. Viele elektronenoptisch leere Bezirke stehen mit Mitochondrienresten in Zusammenhang. Es ist daher zu vermuten, daß zumindest ein Teil von ihnen aus diesen Organellen hervorgegangen ist. Elektronenoptisch leere Spalten können nachgewiesen werden. Elektronendichte Partikel sind sehr selten. Eine Riesenzelle kann mehrere Golgi-Komplexe mit umgebenden Vesikeln und kleine Vesikel ohne Beziehung zu Golgi-Komplexen enthalten.

Von der angrenzenden Muskelzelle ist die Riesenzelle durch einen ca. 0,1 - 1,0 µ breiten Spalt getrennt, der flockige Substanz und oft Kollagenfasern enthält. In diesen Spalt entsendet die Riesenzelle rundliche, plumpe Fortsätze und plumpe Mikrovilli, die sehr viel spärlicher und kürzer als bei der subepithelialen Riesenzelle ausgebildet sind. Labyrinthartige Kanälchensysteme kommen bei diesen Riesenzellen nicht vor. Die plumpen Fortsätze enthalten zum Teil freie Ribosomen. Gelegentlich reichen sie nahe an die Muskelzelle heran. Eine cytoplasmatische Kontinuität kann jedoch ausgeschlossen werden. Auch FALCK LARSEN (1963) konnte keine cytoplasmatische Kontinuität zwischen den beiden Zellarten nachweisen.
Zwei Riesenzellen in der inneren Muskelschicht bieten mit amorphem Grundplasma und vielen membranbegrenzten elektronenoptisch leeren Bezirken bei fehlendem endoplasmatischen Retikulum das Bild der vakuolären Degeneration. Diese Zellen sind von einer glatten Zellmembran ohne Fortsätze und Mikrovilli begrenzt.

Die muskelnahe in den tiefen Schichten der Tunica

propria liegenden Riesenzellen entsprechen ultrastrukturell den subepithelial gelegenen.

Riesenzellen, deren Feinstruktur dem bisher Dargestellten nicht entspricht

Die Betrachtung der Riesenzelle in der Muskelschicht im Vergleich zur subepithelialen Riesenzelle in der Tunica propria sowie die Angaben über Vorkommen und Verteilung der Zellstrukturen haben bereits deutlich gemacht, daß man kaum zwei Riesenzellen antrifft, die einander morphologisch völlig gleich sind. Allen bisher besprochenen Formen war jedoch die Organisation durch das rauhe endoplasmatische Retikulum gemeinsam.
Am 19. und 21. Tag der Gravidität kommen in der Obplacenta, wenn auch seltener, Riesenzellen vor, die diesem Ordnungsprinzip nicht entsprechen, ihre Größe weist sie ebenfalls als Riesenzellen aus. Ihre Erscheinungsbilder sind noch vielfältiger als die der häufigeren Form. Als einziges gemeinsames Kriterium kann man neben ihrer Größe eigentlich nur das spärliche Vorkommen des endoplasmatischen Retikulums, bzw. das völlige Fehlen desselben aufstellen.

Im feingranulären oder flockigen Grundplasma sind elektronenoptisch leere Bezirke und elektronenoptisch dichte Partikel unterschiedlicher Größe zahlreicher als in den Zellen der häufigen Normalform. Filamentbündel, Lamellenkörper, elektronenoptisch sehr dichte Granula können vorkommen, Mitochondrien - mehr oder weniger intakt - findet man vor allem in den Randgebieten. Einige Zellen können morphologisch unauffällige Golgi-Systeme enthalten, bei anderen Zellen dieses Typs gelang der Nachweis von Golgi-Komplexen nicht.

DISKUSSION

Die Beobachtungen an Riesenzellen der obplacentaren Uteruswand am 19. und 21. Tag der Gravidität ergeben ein ultrastrukturell so außerordentlich vielfältiges Bild, daß es fast unmöglich scheint, eine bestimmte Riesenzelle als Prototyp zu beschreiben. Schon im Lichtmikroskop ist die verschiedenartige Struktur der einzelnen Zellquerschnitte auffallend.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung erkennt man die große Variabilität der cytoplasmatischen Strukturen und Oberflächenformationen. Die Mehrzahl der Riesenzellen weist jedoch einen Kern und ein deutlich ausgeprägtes rauhes endoplasmatisches Retikulum auf, so daß neben der Größe diese beiden Strukturen als morphologische Charakteristika des zu dieser Zeit häufigsten Riesenzelltyps festgelegt werden können.

Die Polymorphie kann drei Ursachen haben. Es können zum gleichen Zeitpunkt der Trächtigkeit unterschiedliche Entwicklungsstadien derselben Zellart vorliegen, es können bei synchroner Entwicklung einheitlicher Riesenzellarten unterschiedliche Cytoplasmazonen im Schnitt erfaßt sein, es können unterschiedliche Riesenzellarten existieren.

Da die Riesenzelle von vielen Autoren, darunter SANSOM (1927), FROBÖSE (1931), DAVIES und HALMI (1953), FALCK LARSEN (1963) als temporäre Bildung in der Gravidität beschrieben wird, ist die ultrastrukturelle Vielgestaltigkeit wahrscheinlich Ausdruck unterschiedlich weit vorgeschrittener Umbauvorgänge. Grundsätzliche Unterschiede in der Struktur des

endoplasmatischen Retikulums innerhalb einer Zelle, wie es FALCK LARSEN (1963) beschreibt, wurden im allgemeinen nicht angetroffen. Es ist nach unserer Studie keine Aussage möglich, ob den variablen Erscheinungsformen ihrer Abkunft nach unterschiedliche Riesenzellen zugrunde liegen. DAVIES und HALMI (1953) halten einen Ursprung der Riesenzelle sowohl aus der Uterusmuskelzelle als auch aus Bindegewebszellen der Gefäßwand für möglich.

Bei den vielfältigen Erscheinungsformen der Riesenzellen desselben Trächtigkeitstages erlauben die vorliegenden Untersuchungen es nicht, einen generellen Unterschied in der Ultrastruktur zwischen den Riesenzellen des 19.und 21. Tages der Gravidität festzustellen.

Aus ultrastruktureller Sicht können für die in der Riesenzelle beobachteten Strukturen einige funktionelle Deutungsmöglichkeiten aufgezeigt werden.

Für eine im Sinne der Proteinsynthese wirksame Kernaktivität sprechen die oft in der Mehrzahl nachweisbaren Nucleoli und die lockere Chromatinstruktur. Die membranverschlossenen Kernporen können nach FAWCETT (1969) auf einen regulierten Stoffaustausch zwischen Kern und Cytoplasma hinweisen. Für solide intranucleäre Einschlüsse, die FALCK LARSEN (1963) beschreibt, fand sich kein Anhalt. Den vom gleichen Autor beobachteten membranbegrenzten intranucleären Einschlüssen entsprechen wahrscheinlich unsere als Cytoplasmainvaginationen gedeuteten Befunde. In diesen Cytoplasmainvaginationen kann sich allerdings elektronendichtes Material befinden.

Auch das in der häufigen Zellform vorhandene endo-

plasmatische Retikulum und die freien Ribosomen weisen auf eine zu diesem Zeitpunkt ablaufende Proteinsynthese hin. Nach den elektronenmikroskopischen Befunden könnte das im endoplasmatischen Retikulum der Riesenzelle synthetisierte Produkt in den erweiterten Cisternen des endoplasmatischen Retikulums gespeichert oder ungeformt in den Extrazellulärraum abgegeben werden. Für diese Annahme könnten flockige Areale zwischen den Mikrovilli und in den erweiterten Kanälchenlumina der Riesenzelloberfläche sprechen. Durch Vermittlung der zahlreichen Golgi-Komplexe ist eine Bildung von Sekretgranula oder eine Weitergabe von Syntheseprodukten an Lysosomen denkbar. Die Lysosomen können sich in der Riesenzelle an hydrolytischen, eventuell auch an sekretorischen Vorgängen beteiligen.

Sollten die ribosomenfreien Membranen des endoplasmatischen Retikulums doch funktionell einem agranulären endoplasmatischen Retikulum entsprechen, so wäre an eine Beteiligung der Riesenzelle an der Steroidhormonsynthese zu denken. Nach ZEIGEL und DALTON (1962) können ribosomenfreie Membranen des endoplasmatischen Retikulums Golgi-Vesikel bilden, möglicherweise tragen die ribosomenfreien Membranen des endoplasmatischen Retikulums in der Riesenzelle zur Entstehung der zahlreichen Golgi-Komplexe bei.
Ferner können sich ribosomenfreie Membranen des endoplasmatischen Retikulums an der Begrenzung sequestrierter Cytoplasmazonen beteiligen, die sich später zu "dense bodies" entwickeln. Dieser von HRUBAN, SWIFT und WISSLER (1962) beschriebene Vorgang ist ebenfalls in der Riesenzelle möglich. Einen Zusammenhang zwischen glatten Membranen des endoplasmatischen Retikulums, Golgi-Membranen und Lysosomen diskutieren fer-

ner ESSNER und NOVIKOFF (1962).

Für die elektronenoptisch annähernd leeren oder wenig dichten Bezirke sind nach unseren Beobachtungen folgende funktionelle Deutungen möglich:
Die membranbegrenzten elektronenoptisch annähernd leeren oder wenig dichten Bezirke können Vakuolen aus der Funktionsreihe der Lysosomen entsprechen oder vakuolig degenerierte Mitochondrien darstellen bzw. Sekretvakuolen, aus denen durch die Präparation das Sekret herausgelöst wurde. Bei den großen Ausmaßen der Riesenzelle (FROBÖSE 1931, fand Maximaldurchmesser von 273 x 75 x 63 µ) sind die Diffusionswege relativ lang und oberhalb einer gewissen Zellgröße könnte eine hypoxisch oder durch Substratmangel bedingte vakuoläre Degeneration auftreten.
Auch die lamellären und myelinartigen Einschlüsse umgeben von elektronenoptisch leeren Bezirken können Endprodukte des lysosomalen Verdauungswegs darstellen. Vielleicht gehen sie aus Mitochondrien hervor, viele Mitochondrien enthalten an ihren aufgetriebenen Enden lamelläre Strukturen.
Obwohl bei den elektronenoptisch wenig dichten Bezirken mit zart netziger Innenstruktur keine begrenzende Membran darstellbar ist, können sie wegen ihrer engen räumlichen Beziehung zu elektronenoptisch dichten Partikeln vielleicht auch der Lysosomenreihe zugeordnet werden.
Die ganz schwach osmiophilen membranlosen Rundkörper lassen an Lipide denken. FALCK LARSEN (1963) konnte wenige Fetteinschlüsse nachweisen.
Die elektronenoptisch leeren Spalten können durch herausgelöstes Fett oder als Fixationsartefakte entstanden sein.

Die elektronenoptisch annähernd leeren und wenig dichteren Bezirke der Riesenzelle entsprechen wahrscheinlich den von FROBÖSE (1931) und DAVIES und HALMI (1953) beschriebenen Vakuolen. Nach FROBÖSE (1931) nimmt die Vakuolenbildung vom 19. Tag der Gravidität an fortlaufend zu. Hiermit in Einklang steht die Messung des größten Durchmessers eines elektronenoptisch leeren Bezirks am 21. Tag der Gravidität. Jedoch enthalten keineswegs alle Zellen am 21. Tag der Trächtigkeit sehr große elektronenoptisch leere Bezirke, und bereits am 19. Tag kommen sie in vielen Riesenzellen vor. Der Meinung von FROBÖSE (1931), die Vakuolen erschienen zuerst in den tiefer gelegenen muskelnahen Riesenzellen, die die älteren darstellten, können wir uns nach unseren Semidünnschnitten nicht anschließen. Auch in unmittelbar unter dem Epithel gelegenen Riesenzellen sind am 19. Tag der Gravidität Vakuolen von unterschiedlicher Größe zu finden.

Für einen Teil der elektronendichten Partikel der Riesenzelle trifft die Beschreibung der elektronendichten cytoplasmatischen Einschlüsse von FALCK LARSEN (1963) zu, der in der Riesenzelle membranbegrenzte granuläre Körper und myelinähnliche Lamellenstrukturen darstellen konnte.
Wahrscheinlich sind die elektronendichten Körper Äquivalente der mit Toluidinblau zahlreich darstellbaren Granula.

Es bieten sich auch für die elektronendichten Partikel mehrere Deutungsmöglichkeiten an.
Die Partikel mit feingranulärem Inhalt, die z. B. gewundene Ausläufer bilden, und die vesikelhaltigen Elemente mit flockiger Matrix könnten Lysosomen zu-

zurechnen sein. Die elektronendichten Körper mit Membranfragmenten und an Mitochondrienreste erinnernden Strukturen könnten Residualkörpern nach autolytischen Vorgängen entsprechen.
Vielleicht stellen einige der grob granulierten elektronendichten Partikel Lipofuscingranula dar.
Die homogen granulierten, membranbegrenzten Rundkörper könnten Sekretgranula darstellen. Für eine Sekretionstätigkeit der Riesenzelle wäre die Abschnürung zahlreicher elektronendichter Körper aus vielen Golgi-Komplexen ein Hinweis. Auch eine Beteiligung von Lysosomen an Sekrektionsprozessen ist denkbar.

Im Cytoplasma einiger weniger Riesenzellen fanden sich elektronendichte Körper mit einem Durchmesser von ca. 4,7 - 8 µ. Nach Größe und Struktur entsprechen sie Erythrocyten. Dieser Befund könnte eine Bestätigung sein für die von DAVIES und HALMI (1953) nach MAXIMOW (1898) zitierten Erythrophagocytose der Riesenzelle, die auch FALCK LARSEN (1963) für möglich hält. Eine Ansammlung von Erythrocyten wurde auch im Bindegewebe nahe einer Riesenzelle angetroffen. Die Mikrovilli der Riesenzelle erreichen die Oberfläche der Erythrocyten. Die Riesenzelle umschließt aber die Erythrocyten nicht, ihre Oberfläche ist ganz unauffällig, so daß man an dieser Stelle keine Phagocytosetätigkeit der Riesenzelle vermutet.
Für die von DAVIES und HALMI (1953) beobachtete und nach MAXIMOW (1898) zitierte Leukocyteninvasion haben wir keinen Anhalt gefunden.

Unsere Vermutung, daß es sich zumindest bei einem Teil der in der Riesenzelle nachweisbaren elektronenoptisch annähernd leeren und elektronendichten

Partikel um Lysosomen handelt, bedarf natürlich der Bestätigung durch weitere, insbesondere histochemische Untersuchungen. Sollte die Vermutung zutreffen, so bliebe noch zu klären, ob sich die Lysosomen an einer möglichen Sekretion der Zelle, an der Hydrolyse phagocytierten Materials oder an autolytischen Vorgängen beteiligen. Die unterschiedlichen Erscheinungsformen der Riesenzelle könnten durch Autolyse bedingt sein.
An einen möglichen Zusammenhang zwischen Lysosomenzahl und Alterungs- bzw. Involutionsprozessen der Zelle, wie ihn für andere Gewebe ANTON, BRANDES und BARNARD (1969), BEHNKE und MOE (1964), BRANDES, GROTH und GYORKEY (1965), de DUVE (1965) und GORDON, MILLER und BENSCH (1965) diskutieren, muß auch bei der Riesenzelle gedacht werden, besonders da durch lichtmikroskopische Untersuchungen ihre vorübergehende Existenz in der Gravidität gesichert ist.

Mit einer Lysosomenhypothese lassen sich die Befunde anderer Autoren an der Riesenzelle vereinbaren:

DAVIES und HALMI (1953) haben in der Riesenzelle kleinste PAS-positive Granula sowie einen wellenförmigen PAS-positiven Saum dargestellt, desgleichen hat FALCK LARSEN (1963) bei Abwesenheit von Glykogen eine PAS-positive Reaktion im Cytoplasma und eine stark PAS-positive Reaktion um den Zellrand erhalten. Nach BEHNKE und MOE (1964) und TESSENOW (1965) können Lysosomen für eine PAS-positive Reaktion verantwortlich sein. Die PAS-positiven Granula von DAVIES und HALMI könnten Lysosomen entsprechen.
Pseudopodienartige Fortsätze der Riesenzelle und einzelne inkorporierte Erythrocyten weisen auf die von SANSOM (1927) und FALCK LARSEN (1963) beschriebene und von DAVIES und HALMI (1953) nach MAXIMOW (1898)

zitierte Phagocytosetätigkeit der Riesenzelle hin. Zwischen Lysosomengehalt und Phagocytose besteht nach de DUVE (1965), GORDON, MILLER und BENSCH (1965) und TESSENOW (1965) ein Zusammenhang.

Die in wechselnder Zahl, im allgemeinen in der Riesenzelle aber sehr zahlreich vorkommenden Golgi-Komplexe können sich entweder an Sekretionsprozessen beteiligen oder eine Vermittlerrolle im Enzymtransport von endoplasmatischen Retikulum zu Lysosomen einnehmen. Beteiligung der Golgi-Komplexe an der Bildung von Lysosomen wird von ANTON, BRANDES und BARNARD (1969), ESSNER und NOVIKOFF (1962), NOVIKOFF und ESSNER (1962) und GORDON, MILLER und BENSCH (1965) diskutiert. Die letzteren halten viele Golgi-Vesikel und erweiterte Golgi-Cisternen, beides Befunde, die wir an der Riesenzelle erheben können, für den Ausdruck extensiver Phagocytose. Für einen Zusammenhang zwischen Golgi-Komplexen und Lysosomen in der Riesenzelle könnte Abb. 8 i sprechen. Hier wird ein membranbegrenzter Körper flockigen Inhalts von Golgi-Cisternen eng umschlossen. Der flockige Körper könnte ein Lysosom darstellen, das vom Golgi-Komplex durch Cisternenerweiterung gebildet und gerade freigesetzt wurde.

Die Zahl der intakten Mitochondrien ist in der Riesenzelle relativ gering. Auftreibungen oder lamelläre Einschlüsse sind entweder Ausdruck degenerativer Prozesse oder inadäquater Fixation.
Die häufige Anwesenheit von Mitochondrien in der Zellperipherie könnte auf dort benötigte Energie oder auf eine bevorstehende Abstoßung in den Extrazellulärraum hinweisen. Nach Zahl und Erscheinungs-

form der matrixreichen Mitochondrien ist wohl der Schluß gerechtfertigt, daß die energiebildenden Funktionen der Riesenzelle gegenüber anderen Aufgaben vernachlässigt werden können.

Die in der Riesenzelle vom 19. und 21. Tag der Gravidität nachweisbaren Filamente könnten als Folge intracellulärer Spannungen aufgetreten sein. Es ist denkbar, daß Zellwachstum oder Stoffeinstrom zu rascher Größenzunahme und zu intracellulären Spannungen geführt haben. Die Filamente stellen möglicherweise das ultrastrukturelle Äquivalent fibrillärer Strukturen des Riesenzellcytoplasmas dar, die DAVIES und HALMI (1953) deutlich machen konnten, uns jedoch bei der lichtmikroskopischen Untersuchung an Semidünnschnitten nicht aufgefallen sind. FROBÖSE (1931) hat wabiges und streifiges Cytoplasma beobachtet.

DAVIES und HALMI (1953) diskutieren einen Ursprung zumindest eines Teiles der Riesenzellen aus der glatten Muskulatur der Uteruswand. Sie halten die lichtoptisch darstellbaren Fibrillen für in Fragmente zerfallene Myofibrillen und haben die Theorie aufgestellt, daß sich Myofibrillen im Cytoplasma der Riesenzelle aufsplittern und dort zerfallen.

Wir können aus elektronenoptischer Sicht einen Übergang von Myofibrillen in die Riesenzelle nicht bestätigen, in der lediglich einige ganz feine Filamente ohne Verdichtungen vorkommen.
Im Zusammenhang mit einem etwaigen muskulären Ursprung der Riesenzelle wäre vielleicht bemerkenswert, daß die Riesenzelle in der inneren Ringmuskelschicht relativ viele freie Ribosomen zu besitzen scheint.

Man könnte aus der Relation freier zu membrangebundener Ribosomen auf die der Zelle innewohnende Wachstumspotenz schließen, die in der Riesenzelle der Muskelschicht höher wäre als in der subepithelial gelegenen. Nach FAWCETT (1969) enthalten rasch proliferierende Zellen viele freie Ribosomen, aber nur ein mäßig entwickeltes endoplasmatisches Retikulum. Zum Beweis eines myogenen Ursprungs oder einer Abkunft aus Bindegewebszellen der Muskelschicht ist diese Beobachtung jedoch keineswegs ausreichend.

Eine Klärung der Herkunft der Riesenzelle, für die es mehrere Hypothesen gibt, ist mit dieser Studie nicht möglich und nicht beabsichtigt. DAVIES und HALMI (1953) ziehen neben dem myogenen Ursprung noch die Abkunft aus Bindegewebszellen der Gefäßwand der Submucosa in Betracht. Sie zitieren u. a. MAXIMOW (1898), der ihren Ursprung modifizierten Bindegewebszellen und Adventialzellen im Myometrium und in der Submucosa zuschreibt, sowie DUVAL (1892), der sie von Bindegewebszellen der Submucosa herleitet. SANSOM (1927) nimmt einen Ursprung vom Trophoblasten an. CHIPMAN (1903) und FROBÖSE (1931) halten die Abkunft vom Epithel der Uterusschleimhaut für wahrscheinlich. Für das von FROBÖSE (1931) beschriebene Heranwachsen im Epithel und die anschließende Abschnürung in die Tiefe finden wir keine Hinweise.

Ehemals migratorische Aktivität der Riesenzelle, von der SANSOM (1927) berichtet, kann man nach den pseudopodienartigen Zellfortsätzen nicht völlig ausschließen. Die Deutung der Oberflächenformationen als Zeichen lebhafter Austauschvorgänge mit dem umgebenden Gewebe ist aber wohl sinnvoller.

Obwohl sich aus dem elektronenmikroskopischen Bild der Strukturen der Riesenzelle einige funktionelle Deutungsmöglichkeiten ergeben, gelingt die Integration zu einer Funktionshypothese für die Gesamtzelle noch nicht. Die Hypothese von DAVIES und HALMI (1953), die Riesenzelle könne sich an der Embryonalernährung beteiligen, bleibt nach wie vor bestehen, ist jedoch nicht bewiesen. Auch kann die Möglichkeit erwogen werden, daß Stoffwechselprodukte der Riesenzelle in den Stoffwechsel des Myometriums mit einbezogen werden, wie es ANTON, BRANDES und BARNARD (1969) für autolytische Abbauprodukte des Epithels in Uteri gravider Ratten beschreiben. Die von FALCK LARSEN (1963) auf Grund des gut ausgebildeten endoplasmatischen Retikulums geäußerten Vermutungen über eine Synthese proteolytischer Enzyme bzw. eine Hormonsynthese behalten ihre Berechtigung.

Ziel unserer Untersuchung war die Beschreibung der Ultrastruktur der Riesenzelle in der obplacentaren Uteruswand des Kaninchens zum Zeitpunkt der nach FROBÖSE (1931) maximalen Ausbildung.

Die durch diese Studie - einer Momentaufnahme vergleichbar - gewonnenen Informationen lassen eine Klärung der Herkunft, des Entwicklungszyklus und der endgültigen Funktion der Riesenzelle nicht zu. Lichtmikroskopische Untersuchungen zu diesen Fragen werden zur Zeit durchgeführt.

Da bisherige Untersuchungen ergaben, daß die Riesenzellen der obplacentaren Uteruswand des Kaninchens nur in der echten Gravidität vorkommen und eine Induktion durch Ovulationshemmer bisher nicht gelang, unterstützen wir die von FROBÖSE (1931) vertretene Ansicht, daß es sich bei der Riesenzelle um eine auf die Anwesenheit eines Embryos spezifische Reaktion in der Uteruswand handelt.

ZUSAMMENFASSUNG

Am 19. und 21. Tag der Gravidität bietet die Riesenzelle in der Obplacenta des Kaninchens ein vielfältiges Bild. Die häufigste Zelle ist einkernig, freie Ribosomen und rauhes endoplasmatisches Retikulum weisen auf eine zu diesem Zeitpunkt ablaufende Synthese von Strukturproteinen und löslichen Enzymen hin. Die Syntheseprodukte können in den Cisternen des endoplasmatischen Retikulums gespeichert, als Sekretgranula gespeichert, als Sekret nach außen abgegeben oder an intrazelluläre Enzympartikel (Lysosomen) transferiert sein. Zahlreiche Golgi-Komplexe stützen die Hypothese der Syntheseaktivität der Riesenzelle.

Oberflächenbildungen in Form von Mikrovilli, rundlichen Fortsätzen oder Einfaltungen der Zellmembran weisen auf einen lebhaften Stoffaustausch mit dem umgebenden Bindegewebe hin. Zwischen den Zellfortsätzen und Einfaltungen der Zellmembran sind Desmosomen ausgebildet.

Pseudopodienartige, großflächige Zellausläufer lassen eine Phagocytosetätigkeit der Riesenzelle vermuten, können aber auch Ausdruck einer vorhanden gewesenen migratorischen Aktivität sein oder Zellteile darstellen, die vor der Abstoßung in den Extrazellulärraum stehen. Für Phagocytoseaktivität sprechen ferner viele Golgi-Vesikel, der Reichtum morphologisch an Lysosomen erinnernder Strukturen und die elektronendichten Einschlüsse von Erythrocytengröße und -struktur.

Riesenzellen, die keine deutliche Organisation durch das rauhe endoplasmatische Retikulum aufweisen, stellen wahrscheinlich fortgeschrittenere Stadien im Entwicklungszyklus dieser Zellen dar. Die Beteiligung von Lysosomen an Umbauvorgängen im Laufe dieses Entwicklungszyklus ist wahrscheinlich.

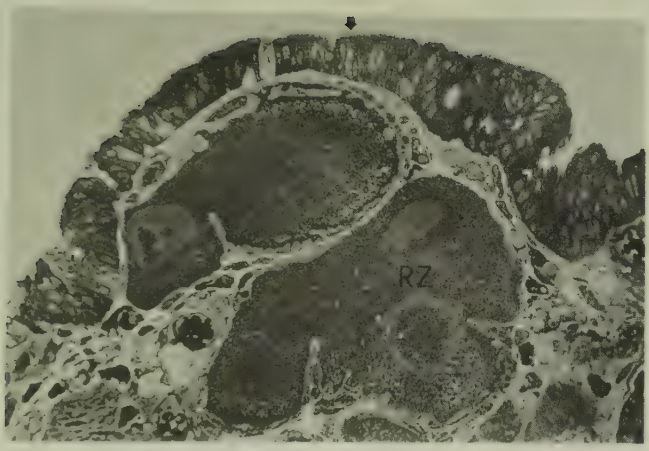

Abb. 1: Riesenzellen in der Schleimhaut der Obplacenta des Kaninchens. 19. Tag der Gravidität. Beachte die Durchmesser der Riesenzelle = RZ im Vergleich zu dem von Epithelzellen (Pfeil). Toluidinblaufärbung. Phasenkontrast. Vergr. ca. 350fach.

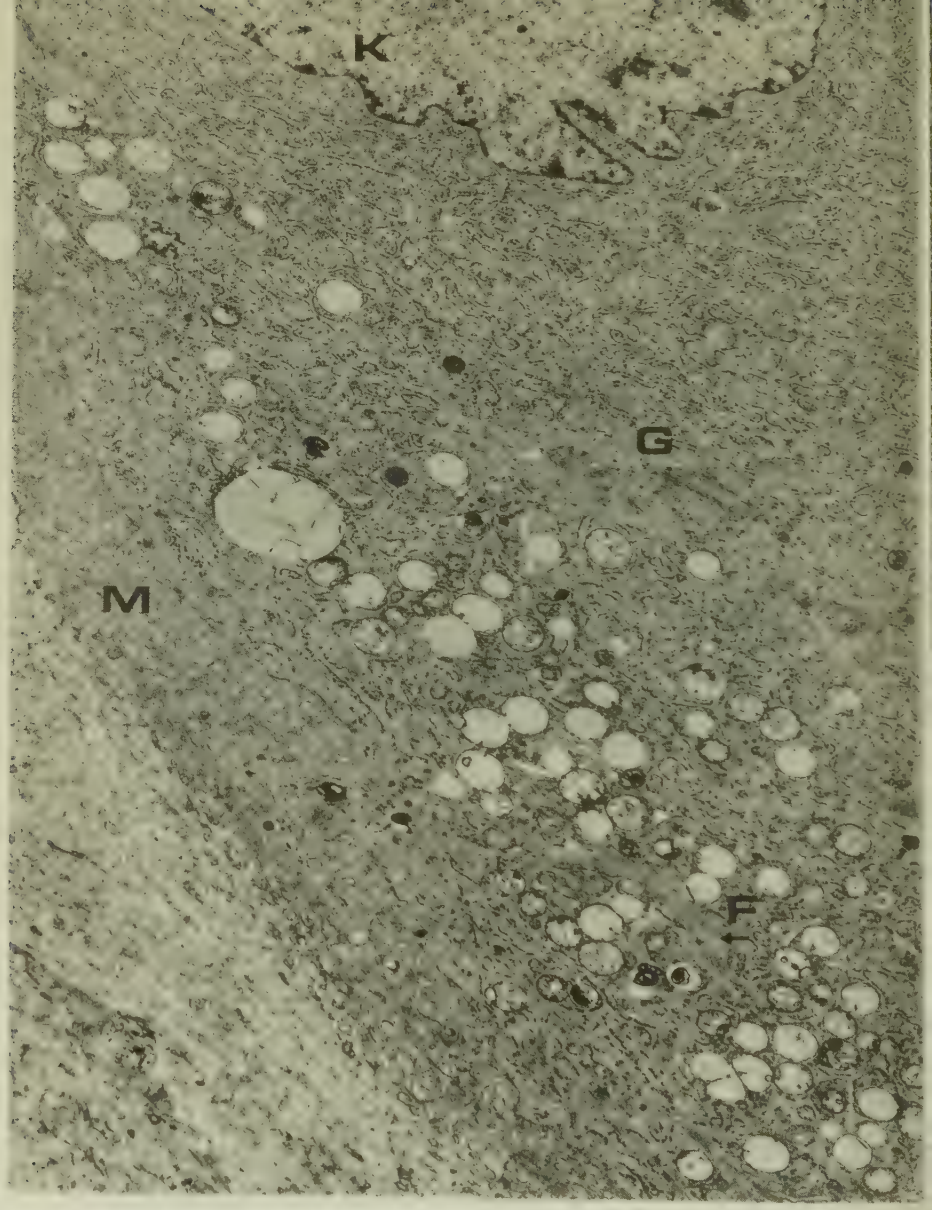

Abb. 2: Riesenzelle in der Obplacenta. Kaninchen. 19. Tag d. Gravidität. Kompartimentiert durch endoplasmatisches Retikulum. In der Zellperipherie elektronenoptisch leere Strukturen, Körper mit flockigem Inhalt, myelinähnliche Lamellen und wenige elektronendichte Rundkörper.
K = Kern, G = Golgi-Komplex, F = Filamentbündel, M = Mikrovilli. Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr.: ca. 9 900fach.

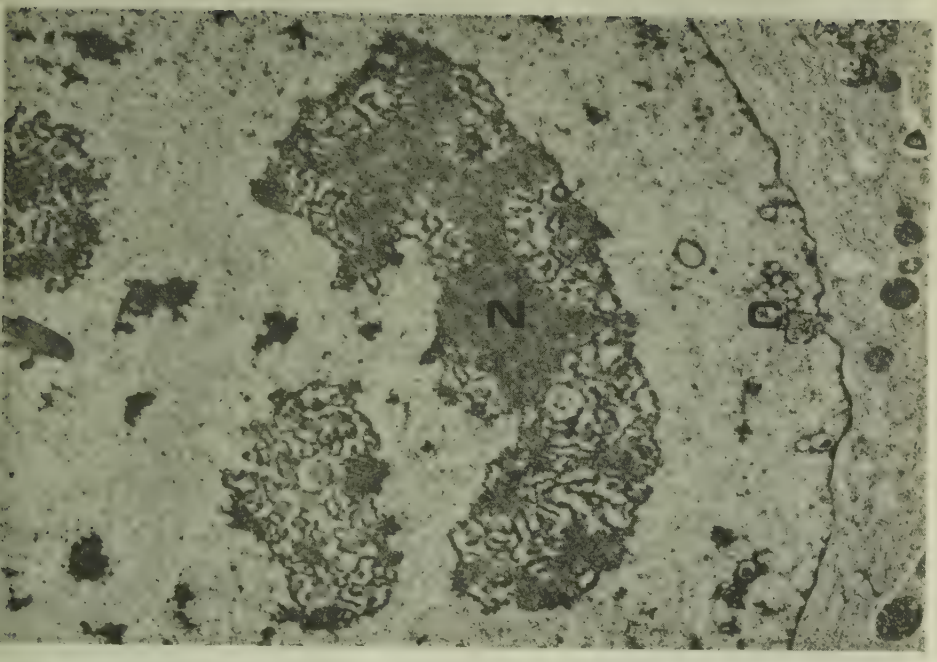

Abb. 3: Ausschnitt aus dem Kern einer obplacentaren Riesenzelle. 19. Tag der Gravidität. N = Nucleoli, C = Cytoplasmainvagination. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. ca. 8 100fach.

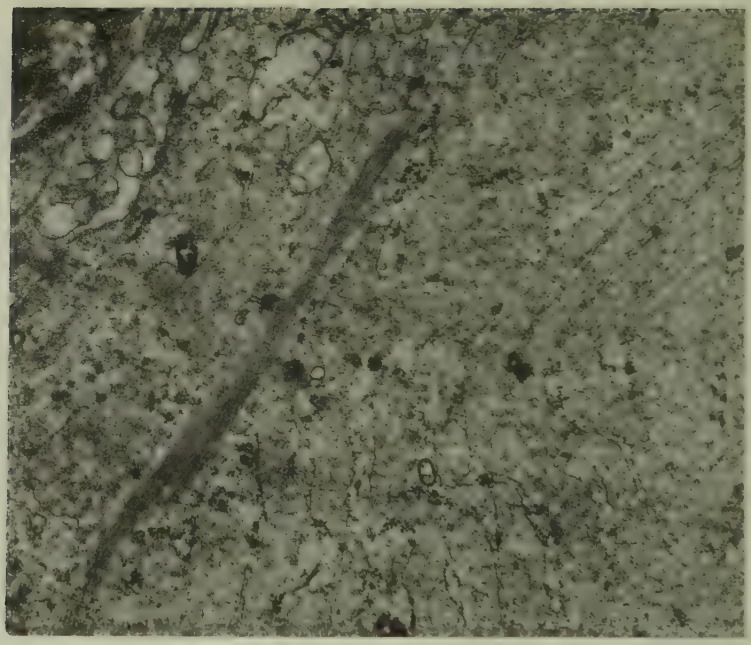

Abb. 4: Peripherie einer obplacentaren Riesenzelle vom 21. Tag der Gravidität. Erweiterte Cisternen des endoplasmatischen Retikulums, nur ganz vereinzelt Ribosomen auf den Membranen. Filamentbündel mit angedeuteter periodischer Substruktur. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. ca. 24 000fach

Abb. 5: Obplacentare Riesenzelle. 19. Tag der Gravidität. Elektronenoptisch leere Bezirke, teilweise mit myelinähnlichen Lamellen, teilweise mit netzartiger Innenstruktur.
F = Filamentbündel mit umschriebenen Verdichtungen.
M = Mikrovilli. Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. ca. 6 500fach.

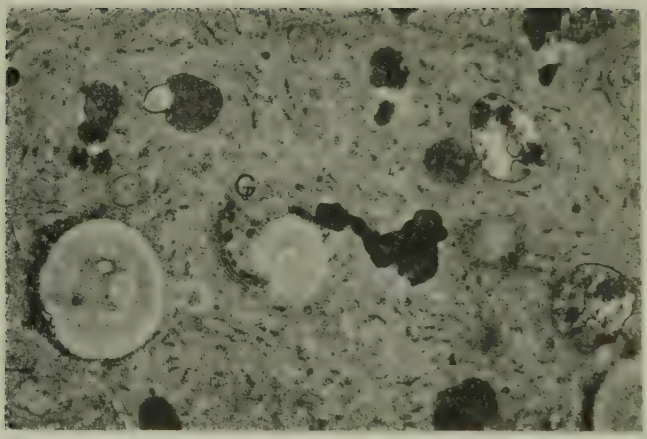

Abb. 6: Cytoplasma einer obplacentaren Riesenzelle. 21. Tag der Gravidität. Ganz schwach osmiophile Rundkörper mit aufgelagerten Granula. Elektronendichte Körper. G = Golgi-Komplex. In den Cisternen des endoplasmatischen Retikulums relativ dichtes Material. Lükkenhafter Ribosomenbesatz der Membranen. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. ca. 14 400fach.

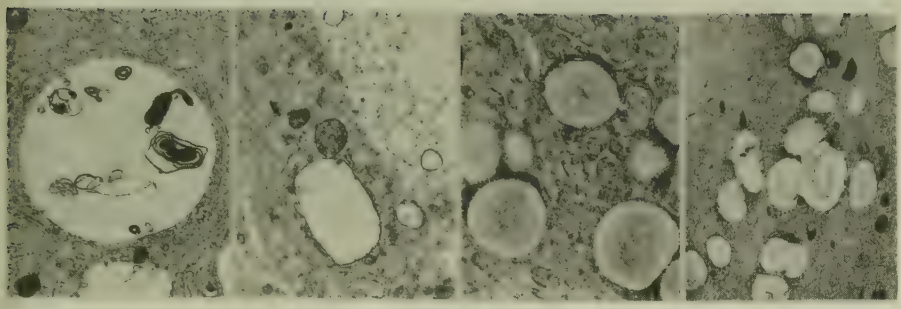

Abb. 7a Abb. 7b Abb. 7c Abb. 7d

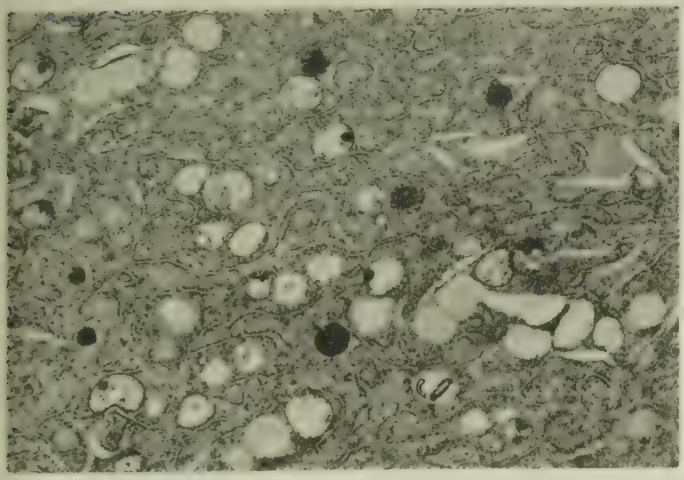

Abb. 7e

Abb. 7 : Elektronenoptisch wenig dichte Strukturen in der Riesenzelle.

Abb. 7a: Membranbegrenzter Bezirk mit myelinähnlichen Körpern. 19. Tag.
Vergr. ca. 6 300fach.

Abb. 7b: Membranbegrenzter elektronenoptisch leerer Bezirk. 21. Tag.
Vergr. ca. 7 200fach.

Abb. 7c: Ganz schwach osmiophile Rundkörper ohne Membran, teilweise mit aufgelagerten Granula. 21. Tag.
Vergr. ca. 12 000fach.

Abb. 7d: Elektronenoptisch leere Bezirke mit netzartiger Innenstruktur. 19. Tag.
Vergr. ca. 5 100fach.

Abb. 7e: Cytoplasma einer Riesenzelle vom 19. Tag. Teilweise spaltförmige elektronenoptisch wenig dichte Strukturen.
Vergr. ca. 10 800fach.

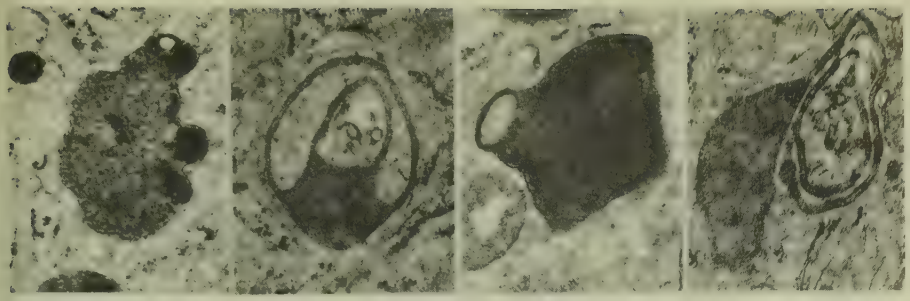

Abb. 8a Abb. 8b Abb. 8c Abb. 8d

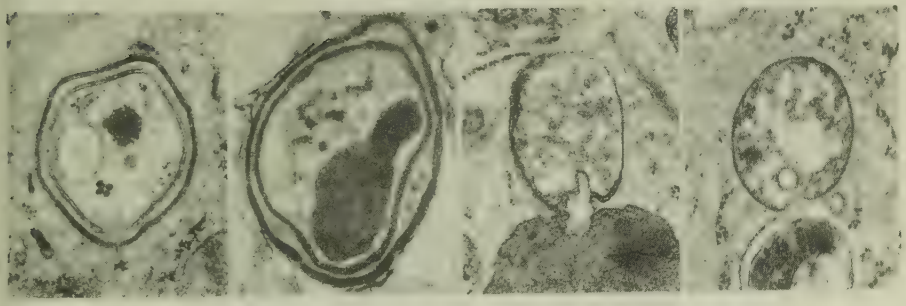

Abb. 8e Abb. 8f Abb. 8g Abb. 8h

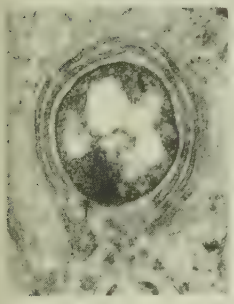

Abb. 8i

Abb. 8 : Elektronendichte Strukturen in der Riesenzelle.

Abb. 8a: Grob granulierter elektronendichter Körper. 21. Tag. Vergr. ca. 32 000fach.

Abb. 8b: Feingranulierter elektronendichter Körper mit hellen Einschlüssen. 19. Tag. Vergr. ca. 40 000fach.

Abb. 8c: Feingranulierter elektronendichter Körper mit hellem Einschluß. 21. Tag. Vergr. ca. 35 000fach.

Abb. 8d: Feingranulierter elektronendichter Körper mit einem "Ausläufer", der das umgebende Cytoplasma einzuwickeln scheint. 19. Tag. Vergr. 45 000fach.

Abb. 8e: Mehrschichtige ringförmige Strukturen. 19.Tag. Vergr. ca. 39 000fach.

Abb. 8f: Ringförmige Strukturen mit Innenkörper, in dessen verjüngtem Ende eine Längsstruktur nachweisbar ist. 19. Tag. Vergr. 45 000fach.

Abb. 8g: Elektronendichter Körper mit flockigem Inhalt, streckenweise von zwei Membranen begrenzt. Eingebuchtete Membran. 21. Tag. Vergr. ca. 35 000fach.

Abb. 8h: Elektronendichter Körper mit flockigem Inhalt, Vesikel im Innern und nahe der eingebuchteten Oberfläche. 19. Tag. Vergr. 40 500fach.

Abb. 8i: Körper mit flockigem Inhalt umgeben von Golgi-Cisternen. 19. Tag. Vergr. 39 000fach.

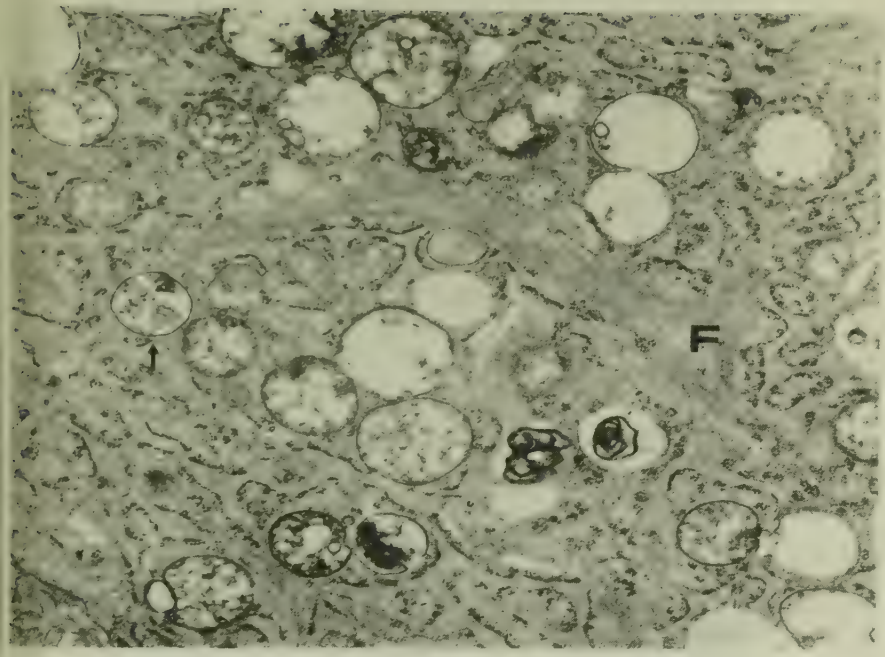

Abb. 9: Cytoplasma einer Riesenzelle vom 19. Tag mit elektronenoptisch leeren Strukturen, vesikelhaltigen Körpern mit flockiger Matrix, einem Rundkörper mit Granula (Pfeil) sowie myelinähnlichen Strukturen. F = Filamente mit angedeuteter periodischer Substruktur zwischen den Kanälen des endoplasmatischen Retikulums. Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. ca. 21 100fach.

Abb. 10: Riesenzellfortsatz mit elektronendichten Einschlüssen. Im Fortsatz fehlt das endoplasmatische Retikulum. Zahlreiche Mikrovilli. Der Zusammenhang mit dem Cytoplasma der Riesenzelle (links im Bild) ist deutlich zu erkennen. 19. Tag. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. ca. 4 700fach.

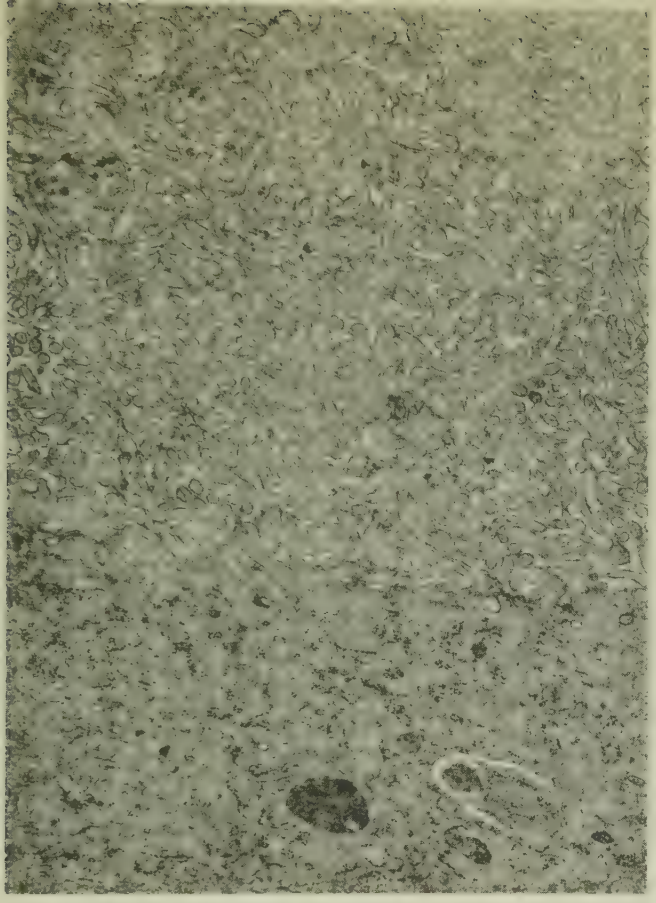

Abb. 11

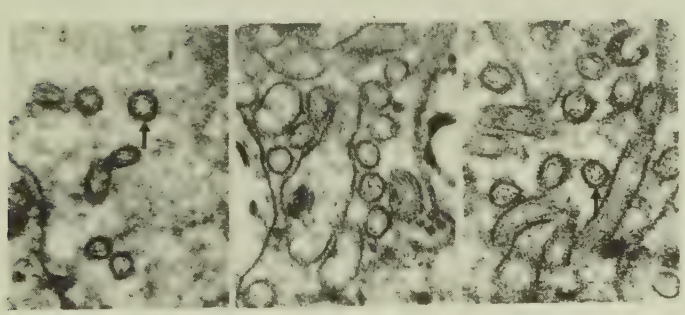

Abb. 12a Abb. 12b Abb. 12c

Abb. 11 : Mikrovillisaum einer Riesenzelle.
19. Tag der Gravidität.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. ca. 16 000fach.

Abb. 12a - c: Mikrovilli einer Riesenzelle.
Beachte die angedeutete cilienähnliche 9 + 2 Anordnung der Filamente in Querschnitten der Mikrovilli (Pfeile).
19. Tag. Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. ca. 48 000fach.

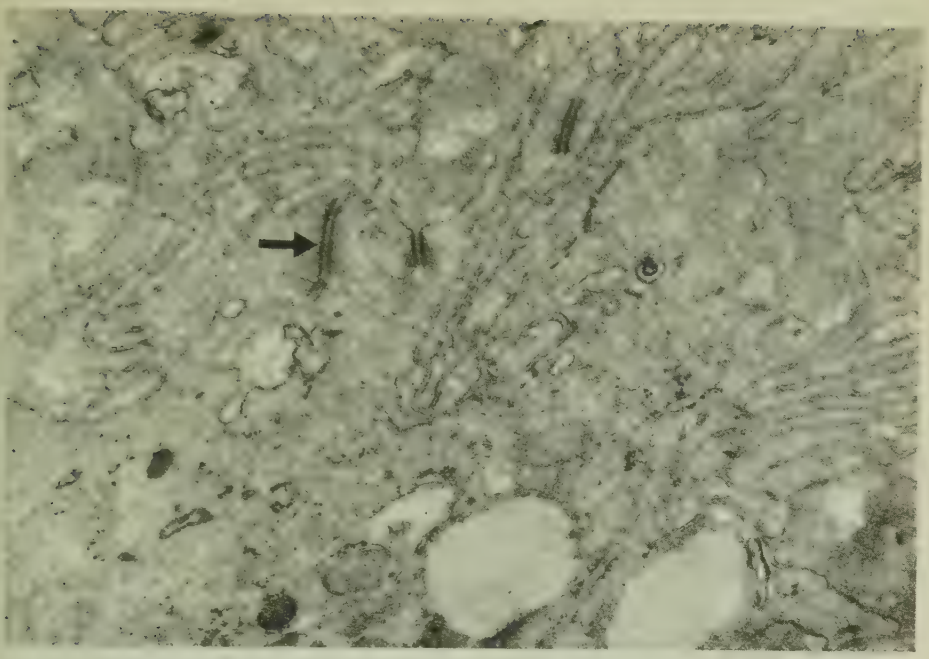

Abb. 13: Labyrinthartiges Kanälchensystem an der Oberfläche einer Riesenzelle. Beachte die Maculae adhaerentes (Pfeil) in den Kanälchenlumina. 19. Tag der Gravidität. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 32 000fach.

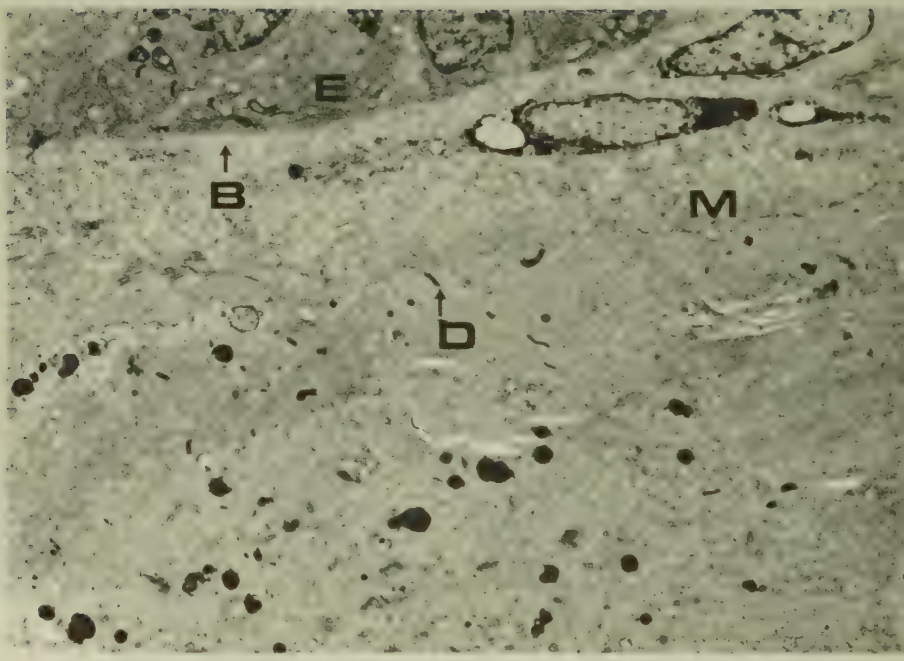

Abb. 14: Riesenzelle, an das Epithel der Uterusschleimhaut grenzend. Zwischen Epithelzellen und Riesenzelle Grundsubstanz, Bindegewebsfasern und Bindegewebszellen. In der Peripherie der Riesenzelle spärliches endoplasmatisches Retikulum und Desmosomen. 21. Tag der Gravidität.
E = Epithelzelle, RZ = Riesenzelle, D = Desmosomen, M = Mikrovilli, B = Basalmembran an der Epithelbasis.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. ca. 5 000fach.

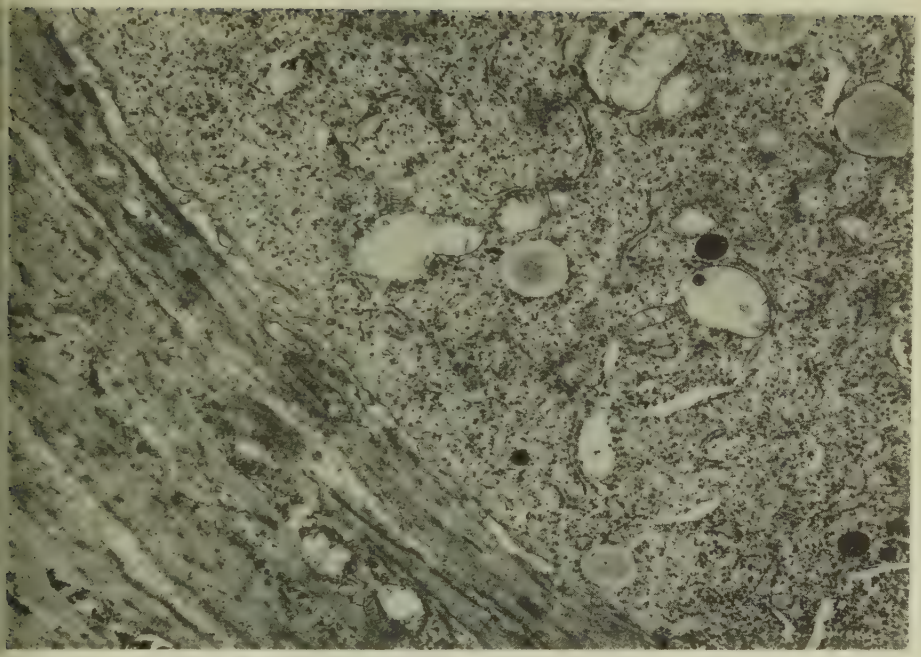

Abb. 15: Riesenzelle in der inneren Ringmuskelschicht. Viele freie Ribosomen. Vereinzelte Cisternen des endoplasmatischen Retikulums. Elektronenoptisch leere Bezirke im Zusammenhang mit Mitochondrienresten. Ganz schwach osmiophile Rundkörper. Wenige Mikrovilli. 21. Tag der Gravidität. Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. ca. 11 200fach.

LITERATURVERZEICHNIS

ANTON, E., BRANDES, D., BARNARD, S.: Lysosomes in Uterine Involution, Distribution of Acid Hydrolases in Luminal Epithelium.
Anat. Rec. 164, 231-252, (1969)

BEHNKE, O., MOE, H.: An Electron Microscope Study of Mature and Differentiating Paneth Cells in the Rat, especially of their Endoplasmic Reticulum and Lysosomes.
J. Cell. Biol. 22, No. 3, 633-652, (1964)

BRANDES, D., GROTH, D. P., GYORKEY, F.: Occurrence of Lysosomes in the Prostatic Epithelium of Castrate Rats.
Exp. Cell. Res. 28, 61-68, (1962)

CHIPMAN, W.: Observations of the Placenta of the Rabbit with special Reference to the Presence of Glycogen, Fat, and Iron.
Lab. Rep. Roy. Coll. Physicians, Edinburgh, VIII, 227-485, (1903)

DAVIES, J., HALMI, N. S.: A Note on the Myogenic Origin of the Obplacental Giant Cells of the Rabbit Uterus.
Anat. Rec. 116, 227-235, (1953)

DUVAL, M.: zit. nach DAVIES und HALMI (1953)

de DUVE, C.: Structure and Function of Lysosomes, in: Funktion und Morphologie der Zelle.
Wiss. Konf. Dt. Naturf. Ärzte, Rottach-Egern (1962)
Springer-Verlag, 209-216, (1963)

de DUVE, C.: The Lysosome, in: Readings from Scientific American: The Living Cell introduct.
D. Kennedy, Stanford University, W. H. Freeman Comp., San Francisco/ London
72-80, (1965)

ESSNER, E., NOVIKOFF, A. B.: Cytological Studies on two Functional Hepatomas. Interrelations of Endoplasmic Retikulum,

Golgi Apparatus and Lysosomes.
J. Cell. Biol. 15, 289-312, (1962)

FALCK LARSEN, J.: Histology and Fine Structure of the Avascular and Vascular Yolk-Sac Placentae and the Obplacental Giant Cells in the Rabbit.
Am. J. Anat. 112, 269-283, (1963)

FAWCETT, D. W.: Die Zelle. Ein Atlas der Ultrastruktur.
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1969)

FROBÖSE, H.: Beiträge zur mikr. Anatomie des Kaninchenuterus. I. Über einkernige Riesenzellen in der Obplacenta und über die "Glande myométriale endocrine".
Z. Mikr. Anat. Forschg. 23, 121-168, (1931)

GORDON, G. B., MILLER, L. R., BENSCH, K. G.: Studies on the Intracellular Digestive Processes in Mammalian Tissue Culture Cells.
J. Cell. Biol. 25, 2, part 2, 41-55, (1965)

HRUBAN, Z., SWIFT, H., WISSLER, R. W.: Analog Induced Inclusions in Pancreatic Acinar Cells.
J. Ultrastruct. Res. 7, 273-285, (1962)

LUFT, J.: Improvements in Epoxy Resin Embedding Methods. J. Biophys. Biochem. Cytol. 9, 409-414, (1961)

MAXIMOW, A.: zitiert nach Davies und Halmi (1953

NOVIKOFF, A. B., ESSNER, E.: Cytolysosomes and Mitochondrial Degeneration.
J. Cell. Biol. 15, 140 - 146, (1962)

REYNOLDS, E. S.: The Use of Lead Citrate at High pH as An Electron Opaque Stain in Electron Microscopy.
J. Cell. Biol. 17, 209 - 213, (1963)

SANSOM, G. S.: The Giant Cells in the Placenta of the Rabbit. P
Proc. Roy. Soc. London, B. 101, 354 - 368, (1927)

TESSENOW, W.: Die Lysosomen - neuentdeckte Zellorganellen.
Wiss. Zschr. Univ. Rostock, 14, 655 - 661, (1965)

ZEIGEL, R. F., DALTON, A. J.: Speculations based on the Morphology of the Golgi-Systems in Several Types of Protein Secreting Cells.
J. Cell. Biol. 15, 45 - 54, (1962)

Herrn Professor Dr. med. G. Petry danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten im Anatomischen Institut sowie für die Beratung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Arndt, Beckmann, Berendes, Bommer, Brück, Buchholz, Dimroth, Dölle, Eissner, Exner, Friederich, Gerdes, Gossmann, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Havemann, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hort, Hupe, Jacob, Karlson, Koransky, Korb, Kreutz, Lang, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Mattes, Meyer-Berthenrath, Neswetha, Nöth, Nultsch, Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Siess, Solcher, Straub, Strohmeyer, Vogell, Vogt, Voss, Walcher, Wendt.

LEBENSLAUF

Am 26. 4. 1937 wurde ich als Tochter des Bäckermeisters Carl Vester und seiner Ehefrau Herta, geb. Völke, in Dannenberg/Elbe geboren.
Von 1943 - 1948 besuchte ich die Volksschule, von 1948 - 1954 die Mittelschule in Dannenberg/Elbe, am 20. 3. 1954 erhielt ich das Zeugnis der Mittleren Reife. Von 1954 - 1956 erhielt ich eine Fachschulausbildung an der Chemieschule Dr. H. Grübler, Isny im Allgäu, die ich am 29. 3. 1956 mit der Staatlichen Prüfung für Chemotechniker abschloß.
Von 1956 - 1962 arbeitete ich als Chemotechnikerin in der Industrie.

15. 6. 1956 - 30. 9. 1957	Glasurit-Werke M. Winkelmann AG Hiltrup/Westfalen
1.10. 1957 - 31.12. 1959	P. Beiersdorf & Co. AG, Hamburg
1. 2. 1960 - 30. 4. 1960	J.H. Benecke KG, Hannover
1. 6. 1960 - 30. 6. 1962	Hamburger Zinkweiss Fabrik Fr. Lohss & Co., Hamburg

Von 1962 - 1967 war ich als chemisch-technische Assistentin im Hygiene-Institut der Universität Marburg tätig.
Neben meiner Tätigkeit besuchte ich von 1964 - 1966 den gymnasialen Abendkurs der Volkshochschule Marburg und legte am 10. 3. 1966 die Nichtschülerreifeprüfung ab. Im Wintersemester 1966/67 nahm ich das Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg auf, während der ersten Zeit meines Studiums arbeitete ich halbtags und gab nach Gewährung eines Stipendiums am 31. 12. 1967 die Berufstätigkeit auf.
Am 8. 9. 1967 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 26. 3. 1969 die ärztliche Vorprüfung, am 7. 8. 1972 die ärztliche Prüfung an der Universität Marburg.